

①9 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫

Offenlegungsschrift

⑩

DE 197 45 208 A 1

⑤1

Int. Cl.<sup>6</sup>:

A 61 K 9/70

A 61 K 47/30

②1 Aktenzeichen: 197 45 208.6

②2 Anmeldetag: 13. 10. 97

④3 Offenlegungstag: 15. 4. 99

DE 197 45 208 A 1

⑦1 Anmelder:

Labtec Gesellschaft für technologische Forschung  
und Entwicklung mbH, 40764 Langenfeld, DE

⑦2 Erfinder:

Antrag auf Nichtnennung

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:

DE 36 18 553 C2  
DE 35 34 981 C2  
DE 28 24 288 C2  
DE 24 32 925 C3  
DE-AS 24 49 865 B2  
DE 44 19 824 A1  
DE 44 19 818 A1  
DE 40 18 247 A1  
DE 36 30 603 A1  
DE 32 37 945 A1  
CH 6 25 704 A5  
GB 13 18 259

US 55 76 014

US 52 36 713

US 49 00 552

US 39 72 995

EP 07 63 358 A1

EP 03 81 194 A2

EP 03 81 193 A2

EP 02 83 434 A2

EP 02 19 762 A1

JP 3-198754 A., In: Patents Abstracts of Japan,  
C-888, Nov. 27, 1991, Vol. 15, No. 467;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Mundfilm

⑤7 Filmartige Zubereitung zur raschen Freisetzung und ra-  
schen Resorption von Arzneistoffen.

DE 197 45 208 A 1

BEST AVAILABLE COPY

## Beschreibung

Bei den festen Arzneiformen (Tabletten, überzogene Tabletten, Kapseln) werden folgende Präparate mit gesteuerter Wirkstofffreigabe unterschieden:

1. Präparate mit erhöhter Wirkstofffreigabegeschwindigkeit
2. Präparate mit verzögerter Wirkstofffreigabe.

Günstige Voraussetzungen für eine reproduzierbar rasche Freigabe aus einer festen Arzneiform sind dann gegeben, wenn der Wirkstoff in fester Lösung d. h. molekulardispers in einer gut löslichen amorphen Polymermatrix vorliegt. Die Freigabegeschwindigkeit ist dann ausschließlich durch die Lösungsgeschwindigkeit und die spezifische Oberfläche des Trägers bestimmt.

Als feste Lösungsmittel eignen sich vor allem hochpolare Polymere, wie Dextrane, Dextrine, Alginate, Gummi arabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon und Celluloseether. Arzneistoffe mit polaren Gruppen können mit dem Polymer in Wechselwirkung treten und sind daher in derartigen Matrices relativ gut löslich. Weniger polarer Arzneistoffe liegen dagegen in höheren Konzentrationen übersättigt vor. In Abhängigkeit von der Temperatur kann es dann zu Rekristallisationen verbunden mit einem Abfall der Freigabegeschwindigkeit kommen. Die feste Lösung in einem amorphen, leicht löslichen Träger bietet hingegen den Vorteil einer reproduzierbaren und raschen Wirkstofffreisetzung.

Die große spezifische Oberfläche der Polymermatrix läßt sich z. B. durch eine Gefriertrocknung einer wäßrigen Lösung des Wirkstoffes mit dem Polymer erreichen. Die Lösung wird vor dem Trocknungsprozeß einzeldosiert in Formen – bevorzugt direkt in die Blisterverpackung – ausgegossen (BE 859291, GB 2111423). Entsprechende Arzneimittel sind schon international eingeführt worden (Tavor® Expidet (Lorazepam), Serax® Expidet (Oxazepam), Pepdul® Rapid (Famotidin)). Eine noch größere spezifische Oberfläche erhält man durch Gefriertrocknung eines mit Hilfe von Tensiden stabilisierten Polymerschäumens (US 4642903).

Die hohe Kapillarität der Tabletten bedingt ein schnelles Eindringen von Wasser bzw. Speichel. Der rasche Zerfall der Arzneiform führt somit zu einer fast augenblicklichen Freisetzung des Arzneistoffes. Die Entstehung einer übersättigten Lösung wird begünstigt und durch die Polymermoleküle zumindest vorübergehend stabilisiert.

Von Vorteil sind derartige Systeme bei Arzneistoffen, deren Auflösungsgeschwindigkeit in der gastrointestinalen Flüssigkeit während des gesamten Absorptionsprozesses der limitierende Parameter ist. Eine langsame Auflösung führt häufig zu einer nur unvollständigen Freisetzung während der GI-Passage und damit zu Problemen der Bioverfügbarkeit (Voigt, R.: Pharmazeutische Technologie, 7. Aufl., Ullstein Mosby, S. 165f. (1993)). Die Bioverfügbarkeit derartiger Substanzen (z. B. Chinidin, Digoxin, Reserpin, Spironolacton, Tolbutamid) ist daher im Rahmen der Zulassung zu belegen (7. Bekanntmachung des BfArM gem. § 26 Abs. 3 AMG über die Zulassung nach § 21 AMG und die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln nach § 105 AMG (Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz)).

Ein weiterer Vorteil sofortlöslicher Arzneiformen besteht in der unproblematischen Applikation bei Personen mit Schluckbeschwerden. Sie erleichtern ebenfalls die Applikation bei nicht-kooperativen Patienten (Kinder, alte Menschen), bei denen die Gabe von normalen Tabletten häufig schwierig ist. Ein zusätzliches Anwendungsgebiet ergibt sich in der Veterinärmedizin.

Ein Nachteil der oben beschriebenen Lyophilisate ist de-

ren hohe Hygroskopizität. Die Blisterfolie muß daher weitgehend wasserdampfundurchlässig sein und direkt nach Abschluß der Trocknung verschlossen werden. Aufwendige Herstellung und Verpackung führen daher zu einer hohen Kostenbelastung des Produktes. Aufgrund der starken, weltweiten Preisregulierung des Pharmamarktes haben sich daher derartige Systeme noch nicht durchsetzen können.

Gegenstand der Erfindung ist ein wirkstoffhaltiger Polymerfilm, der durch Ausstreichen einer organischen oder wäßrigen Lösung eines polymeren Trägers mit dem Wirkstoff mit anschließender Trocknung hergestellt wird. Verwendung finden auch hier wasserlösliche Polymere, wie Dextrane, Dextrine, Alginate, Gummi arabicum, Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrolidon (Polyvidon, PVP), Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mopolymer (Copolyvidon), Carboxymethylcellulose-Na (CMC-Na), Methylcellulose (MC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Hydroxypropylcellulose (HPC). Besonders geeignet sind PVP, Copolyvidon und HPC aufgrund ihrer guten Löslichkeit in Wasser und mittelpolaren organischen Lösungsmitteln (z. B. Ethanol). Letztere sind wegen ihres höheren Dampfdruckes und damit höherer Trocknungsgeschwindigkeit zu bevorzugen. Darüber hinaus können die Flexibilität der Filme erhöhende Weichmacher (z. B. Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykol), Antihafmittel (z. B. Mg-stearat, Stearinsäure, Triglyceride, Emulgatoren) sowie Aromen (z. B. Orangenaroma, Menthol, Eukalyptusöl) oder Süßstoffe (z. B. Sacharin-Na, Aspartam, Neohesperidin) zugesetzt werden.

Die Herstellung der Filme erfolgt vorzugsweise durch

1. Auflösung des Wirkstoffes und der Polymere in einem organischen Lösungsmittel oder in Wasser
2. Auflösung oder Dispergierung der übrigen Hilfsstoffe
3. Ausstreichen der entstehenden Lösung bzw. Dispersion auf einer geeigneten Trägerfolie zu einem Film
4. Trocknung des Filmes
5. Vereinzelung der Filmstücke durch Schneiden oder Stanzen auf die anwendungsgemäße Größe
6. Verpackung der vereinzelt Filmstücke.

Die wirkstoffhaltigen Filmstücke können von dem Patienten ohne Flüssigkeit eingenommen werden. Der polymere Träger löst sich nach Applikation auf der Zunge innerhalb weniger Sekunden auf und gibt so den Wirkstoff nahezu augenblicklich frei. Der Wirkstoff wird nun bei ausreichender Verweilzeit in der Mundhöhle bukkal bzw. sublingual oder nach Schlucken der entstehenden Lösung gastrointestinal rasch resorbiert. Das pharmakokinetische Profil wird somit analog dem einer Lösung verlaufen.

Der Vorteil gegenüber den o.g. Lyophilisaten ist das einfachere und kostengünstigere Herstellungsverfahren. Zudem sind die entstehenden Filme deutlich weniger hygroskopisch. Eine aufwendige, wasserdampfundurchlässige Verpackung ist damit nicht unbedingt erforderlich.

## Beispiel 1

0,19 g Diazepam, 1,67 g Hydroxypropylcellulose (HPC, Klucel EF), 3,33 g Polyvidon (Kollidon 30), 0,02 g Neohesperidin und 0,40 g wasserfreies Glycerol werden in 14,7 ml Ethanol 99% gelöst. Die Lösung wird mit einem Rakel in einer Schichtdicke von 300 µm auf silikonisiertem Papier (PWA) ausgestrichen. Der entstehende Film wird 30 min bei 40°C und weitere 30 min bei 60°C getrocknet. Es entsteht ein ca. 70 µm dicker Film mit einem Flächengewicht von ca. 100 g/m<sup>2</sup>, der vorsichtig von dem silikonisiertem Papier ab-

gelöst und in  $2 \times 3$  cm große Stücke geschnitten wird. Ein Film enthält 2 mg Diazepam.

### Beispiel 2

0,69 g Metoclopramid-Hydrochlorid, 2,50 g HPC (Klucel EF), 2,50 g Copovidon (Kollidon VA 64), 0,02 g Sacharin-Na, 0,10 g PEG 400 und 0,10 g Softisan 649 werden in 14,7 ml Ethanol 99% gelöst. Die Lösung wird mit einem Rakel in einer Schichtdicke von 250  $\mu\text{m}$  auf silikonisiertem PETP (Hostaphan RN 100) ausgestrichen. Der entstehende Film wird 30 min bei 40°C und weitere 30 min bei 60°C getrocknet. Es entsteht ein ca. 50  $\mu\text{m}$  dicker Film mit einem Flächengewicht von ca. 80  $\text{g}/\text{m}^2$ , der vorsichtig von der silikonisierten Trägerfolie abgelöst und in  $2 \times 3$  cm große Stücke geschnitten wird. Ein Film enthält 5,6 mg Metoclopramid-HCl (entspricht 5,0 mg Metoclopramid).

### Beispiel 3

0,077 g Glyceroltrinitrat, 5,0 g Copovidon (Kollidon VA 64), 0,30 g Propylenglykol, 0,25 g Stearinsäure, 0,02 g Neohesperidin und 0,10 g Pfefferminzöl werden in 11,0 ml Ethanol 99% gelöst. Die Lösung wird mit einem Rakel in einer Schichtdicke von 300  $\mu\text{m}$  auf silikonisiertem PETP (Hostaphan RN 100) ausgestrichen. Der entstehende Film wird 30 min bei 40°C und weitere 30 min bei 60°C getrocknet. Es entsteht ein ca. 70  $\mu\text{m}$  dicker Film mit einem Flächengewicht von ca. 100  $\text{g}/\text{m}^2$ , der vorsichtig von dem silikonisierten Papier abgelöst und in  $2 \times 3$  cm große Stücke geschnitten wird. Ein Film enthält 0,8 mg Glyceroltrinitrat.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung in Form eines Filmes zur Anwendung beim Menschen oder beim Tier, **dadurch gekennzeichnet**, daß er sich in der Mundhöhle bei Kontakt mit Speichel innerhalb weniger Sekunden auflöst und mindestens einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil enthält.
2. Film nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der Zubereitung aus einem oder mehreren Polymeren aus der Gruppe der Polysaccharide (Dextran, Dextrin, Alginate, Gummi arabicum), Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere oder Celluloseether (Carboxymethylcellulose-Na, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose) gebildet wird.
3. Film nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoffe aus der Gruppe der Psychopharmaka, Antidiarrhoika, Antiemetika, Antihi-staminika, Antikonvulsiva, Migränetherapeutika, Analgetika, Antirheumatika oder Salpetersäureester stammt.
4. Film nach einem der oben genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er die Polymere Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer oder Hydroxypropylcellulose bzw. eine Mischung dieser Polymere enthält.
5. Film nach einem der oben genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er hergestellt wird durch
  - a) Auflösung bzw. Dispergierung der Polymere, des Wirkstoffes und der Hilfsstoffe in Wasser oder einem organischem Lösungsmittel
  - b) Ausstreichen der Lösung bzw. Dispersion auf einer Trägerfolie
  - c) Trocknen des Filmes

d) Vercinzelnung des Filmes durch Schneiden oder Stanzen auf die anwendungsgemäße Größe.

- Leerseite -

## Description

In the case of solid drug forms (tablets, coated tablets, capsules), a distinction is made between the following products with controlled release of active ingredient:

1. products with increased rate of release of active ingredient
2. products with delayed release of active ingredient.

Conditions are favorable for reproducibly rapid release from a solid drug form when the active ingredient is present in solid solution, i.e. a molecular dispersion in a readily soluble amorphous polymer matrix. In this case, the rate of release is determined exclusively by the rate of dissolution and the specific surface area of the carrier.

Particularly suitable solid solvents are highly polar polymers such as dextrans, dextrans, alginates, gum arabic, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone and cellulose ethers. Medicinal substances with polar groups are able to interact with the polymer and are therefore readily soluble in such matrices. By contrast, less polar

medicinal substances are in supersaturated form in higher concentrations. Depending on the temperature, there may then be recrystallization which is associated with a decrease in the rate of release. On the other hand, a solid solution in an amorphous, freely soluble carrier has the advantage of reproducible and rapid release of active ingredient.

The large specific surface area of the polymer matrix can be achieved for example by freeze drying of an aqueous solution of the active ingredient with the polymer. Before the drying process, the solution is cast as single doses in molds - preferably directly into blister packs (BE 859291, GB 2111423). Corresponding medicinal products have already been introduced onto the international market (Tavor<sup>®</sup> Expidet (lorazepam), Serax<sup>®</sup> Expidet (oxazepam), Pepdul<sup>®</sup> Rapid (famotidine)). An even larger specific surface area is obtained by freeze drying a polymer foam stabilized with the aid of surfactants (US 4642903).

The high capillarity of the tablets results in rapid penetration of water or saliva. The rapid disintegration of the drug form thus leads to almost instantaneous release of the medicinal substance. The

formation of a supersaturated solution is favored and at least temporarily stabilized by the polymer molecules.

Systems of this type are advantageous for medicinal substances whose rate of dissolution in the gastrointestinal fluid is the limiting parameter throughout the absorption process. Slow dissolution frequently leads to only incomplete release during passage through the GI and thus to bioavailability problems (Voigt, R.: Pharmazeutische Technologie, 7th edition, Ullstein Mosby, page 165 et seq. (1993)). The bioavailability of such substances (e.g. quinidine, digoxin, reserpine, spironolactone, tolbutamide) must therefore be demonstrated for the purposes of authorization (7th notification of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices under § 26, paragraph 3 of the Drugs Act concerning authorization under § 21 of the Drugs Act and the extension of the authorization of medicinal products under § 105 of the Drugs Act (bioavailability/bioequivalence)).

A further advantage of immediately soluble drug forms is that there are no problems with administration to people with swallowing difficulties. They likewise facilitate administration to noncooperative patients (children, elderly people) with whom administration of

normal tablets is frequently difficult. An additional area of application is in veterinary medicine.

One disadvantage of the lyophilizates described above is their high hygroscopicity. The blister film must therefore be substantially impermeable to water vapor and be closed immediately after completion of the drying. Elaborate production and packaging therefore lead to a high cost burden on the product. It has therefore not yet been possible for systems of this type to become established because of the strong control of prices in the drugs market around the world.

The invention relates to an active ingredient-containing polymer film which is produced by spreading an organic or aqueous solution of a polymeric carrier with the active ingredient with subsequent drying. Also used for this purpose are water-soluble polymers such as dextrans, dextrans, alginates, gum arabic, polyvinyl alcohol (PVA), polyvinylpyrrolidone (polyvidone, PVP), vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (copolyvidone), carboxymethylcellulose-Na (CMC-Na), methylcellulose (MC), hydroxyethylcellulose (HEC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and hydroxypropylcellulose (HPC). PVP, copolyvidone and HPC are particularly suitable because of their good solubility in water and moderately polar



organic solvents (e.g. ethanol). The latter are to be preferred because of their higher vapor pressure and thus higher drying rate. It is moreover possible to add plasticizers which increase the flexibility of the films (e.g. glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol), antiadherents (e.g. Mg stearate, stearic acid, triglycerides, emulsifiers) and flavors (e.g. orange flavor, menthol, eucalyptus oil) or sweeteners (e.g. saccharin Na, aspartame, neohesperidine).

The films are preferably produced by

1. dissolving the active ingredient and the polymers in an organic solvent or in water
2. dissolving or dispersing the other excipients
3. spreading the resulting solution or dispersion on a suitable support sheet to give a film
4. drying the film
5. singulating the film pieces by cutting or punching to the size appropriate for use
6. packaging the singulated film pieces.

The active ingredient-containing film pieces can be taken by the patient without liquid. The polymeric

carrier dissolves within a few seconds after application to the tongue and thus releases the active ingredient almost instantaneously. There is then rapid buccal or sublingual or, after swallowing the resulting solution, gastrointestinal absorption of the active ingredient, with an adequate residence time in the oral cavity. The pharmacokinetic profile will thus proceed in analogy to that of a solution.

The advantage compared with the above-mentioned lyophilizates is the simpler and more cost-effective production process. In addition, the resultant films are distinctly less hygroscopic. Elaborate water vapor-impermeable packaging is thus not absolutely necessary.

#### Example 1

0.19 g of diazepam, 1.67 g of hydroxypropylcellulose (HPC, Klucel EF), 3.33 g of polyvidone (Kollidon 30), 0.02 g of neohesperidine and 0.40 g of anhydrous glycerol are dissolved in 14.7 ml of 99% ethanol. The solution is spread with a knife in a layer thickness of 300  $\mu$ m on siliconized paper (PWA). The resulting film is dried at 40°C for 30 min and at 60°C for a further 30 min. The result is a film with a

thickness of about 70  $\mu\text{m}$  and a weight per unit area of about 100  $\text{g}/\text{m}^2$ , which is cautiously detached from the siliconized paper and cut into pieces 2  $\times$  3 cm in size. One film contains 2 mg of diazepam.

#### Example 2

0.69 g of metoclopramide hydrochloride, 2.50 g of HPC (Klucel EF), 2.50 g of copovidone (Kollidon VA 64), 0.02 g of saccharin Na, 0.10 g of PEG 400 and 0.10 g of Softisan 649 are dissolved in 14.7 ml of 99% ethanol. The solution is spread with a knife in a layer thickness of 250  $\mu\text{m}$  on siliconized PETP (Hostaphan RN 100). The resulting film is dried at 40°C for 30 min and at 60°C for a further 30 min. The result is a film with a thickness of about 50  $\mu\text{m}$  and a weight per unit area of about 80  $\text{g}/\text{m}^2$ , which is cautiously detached from the siliconized support sheet and cut into pieces 2  $\times$  3 cm in size. One film contains 5.6 mg of metoclopramide HCl (equivalent to 5.0 mg of metoclopramide).

#### Example 3

0.077 g of glycerol trinitrate, 5.0 g of copovidone (Kollidon VA 64), 0.30 g of propylene glycol, 0.25 g of stearic acid, 0.02 g of neohesperidine and 0.10

g of peppermint oil are dissolved in 11.0 ml of 99% ethanol. The solution is spread with a knife in a layer thickness of 300  $\mu\text{m}$  on siliconized PETP (Hostaphan RN 100). The resulting film is dried at 40°C for 30 min and at 60°C for a further 30 min. The result is a film with a thickness of about 70  $\mu\text{m}$  and a weight per unit area of about 100 g/m<sup>2</sup>, which is cautiously detached from the siliconized paper and cut into pieces 2 × 3 cm in size. One film contains 0.8 mg of glycerol trinitrate.

## Claims

1.       Pharmaceutical preparation in the form of a film for use in humans or in animals, characterized in that it dissolves within a few seconds in the oral cavity on contact with saliva and contains at least one pharmaceutically active ingredient.
2.       Film according to Claim 1, characterized in that the matrix of the preparation is formed from one or more polymers from the group of polysaccharides (dextran, dextrin, alginates, gum arabic), polyvinyl alcohols, polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers or cellulose ethers (carboxymethylcellulose Na, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose).
3.       Film according to Claim 1 or 2, characterized in that the active ingredient(s) is derived from the group of psychoactive drugs, antidiarrheals, antiemetics, antihistamines, anticonvulsants, migraine remedies, analgesics, antirheumatics or nitric esters.
4.       Film according to any of the above-mentioned claims, characterized in that it contains the polymers polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer or hydroxypropylcellulose or a mixture of these

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**